Interactions bactéries – hôtes vertébrés

V. Guérin-Faublée

2005

Classification

- Saprophytisme

  flores environnementales (sols, eaux, végétaux)

- Commensalisme

  Une des espèces bénéficie de la relation sans que l'autre soit affectée

  flores associées à la peau et aux muqueuses des vertébrés

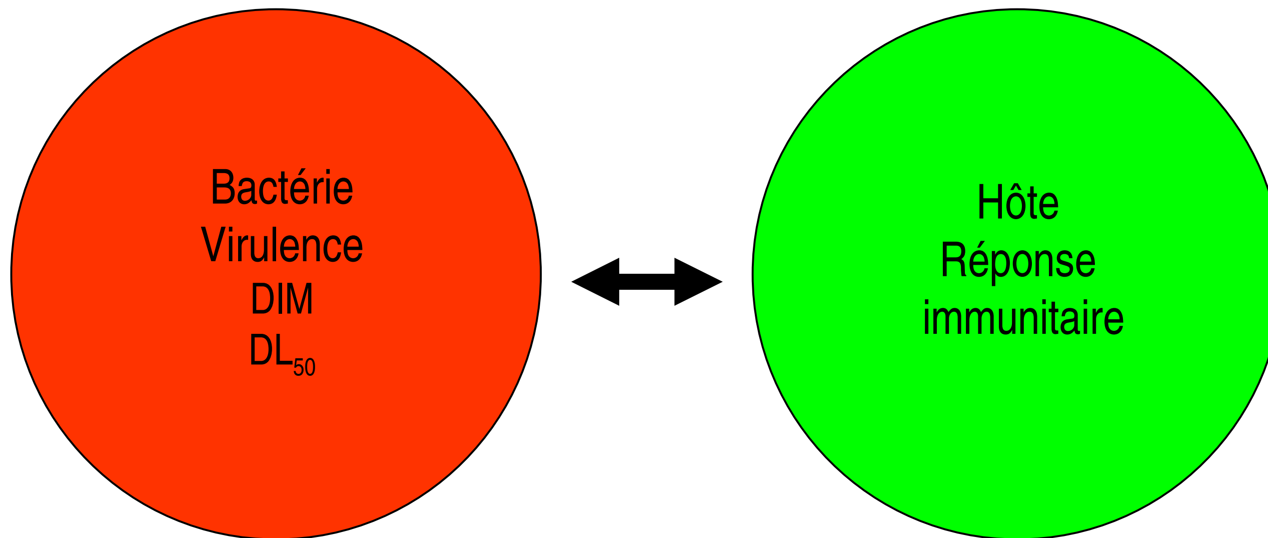
  mutualisme (symbiose) : *les 2 espèces bénéficient de la relation qui leur est indispensable*

- Parasitisme

  = flores pathogènes

Infection et maladie bactérienne

- Infection : multiplication et persistance d'un micro-organisme pathogène dans un organisme
- Maladie : altération de l'état de santé suite à une infection



Bactéries pathogènes

- **Pathogènes stricts = obligatoires**

<u>Postulats de Koch</u>
● **Isolement en culture pure de la bactérie chez tous les individus malades à partir des organes affectés par la maladie**
● **L'inoculation expérimentale de cette bactérie à des individus sains reproduit la maladie**
● **La bactérie est réisolée en culture pure à partir des individus infectés expérimentalement**

- **Pathogènes facultatifs = opportunistes**

modification de l'environnement de la bactérie et/ou des défenses de l'hôte

	Pathogènes stricts	Pathogènes facultatifs
Virulence	+++	+/-
Hôte	Immuno-compétent	Immuno-déprimé

Les flores commensales

Exemple de la flore digestive des monogastriques

Ecosystème digestif des monogastriques

- 10^{14} bactéries
- Prédominance des espèces anaérobies strictes

- Flores endogène et transitaire
- Flores dominantes et sous-dominantes

Variations

Rongeurs sauf cobaye **Suidés** **Oiseaux** sauf canard	**Lactobacilles**
Carnivores	**Entérocoques** **Clostridies** + ANA Gram -
Lapin	**ANA**
Ruminants	**Entérobactéries** **Entérocoques**

Gros intestin du chien

	Adulte	Jeune
ANA Gram -	75 %	7 %
ANA Gram +	15 %	75 %
Flore lactique	7 %	15 %
Entérobactéries		1 %

- **En fonction espèce animale**
- En fonction individu
- **En fonction de l'âge :** acquisition dès la naissance
  modification au sevrage
- **En fonction de la localisation digestive**
  quantitatif : ↗ concentration estomac → portions terminales
  qualitatif : ↗ ANA/AAF

Interactions hôte → microflore

- Anatomie de l'hôte
- Physiologie de l'hôte
- **Alimentation de l'hôte**

Interactions microflore → hôte
Les moyens d'étude



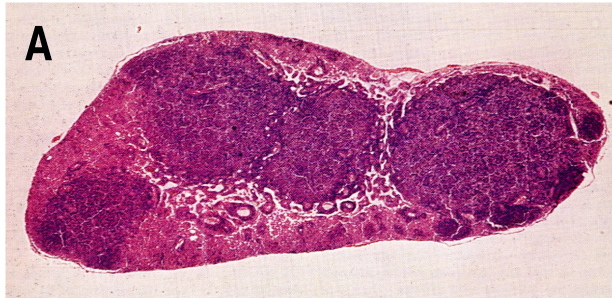
- **Animaux hétéroxéniques = conventionnels**
- **Animaux axéniques = "germ-free"**
  Obtenus pas hysterectomie et élevés en isolateurs
- **Animaux gnotoxéniques**
  Animaux issus d'axéniques ayant une flore de composition déteminée
- **Animaux holoxéniques = Specific Pathogen Free = Exempt d'Organismes Pathogènes Spécifiques**
  Animaux issus d'axéniques maintenus dans un environnement contrôlé = ayant une flore non caractérisée mais dépourvue de micro-organismes pathogènes

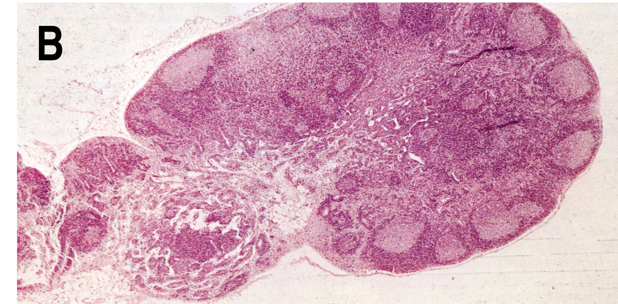
Interactions microflore → hôte

A axénique
B conventionnel

- Système immunitaire de l'hôte

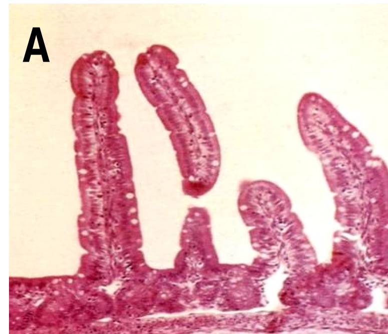
Nœud lymphatique

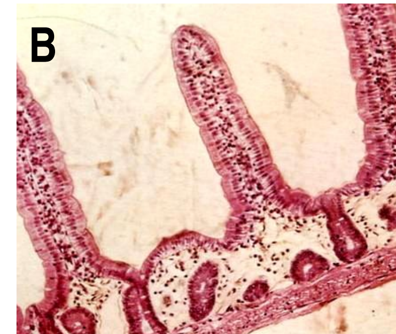




- **Physiologie nutritionnelle**

Jejunum





Application en alimentation animale : Probiotiques

*Microorganismes vivants (**Lactobacillus, Enterococcus, Bacillus, Saccharomyces**) utilisés comme additifs alimentaires ayant un effet bénéfique sur la santé de l'animal*

Interactions entre bactéries

- **Effet de barrière (Ducluzeau *et al.*)**

  Shigella flexneri → souris axéniques
  implantation 5 10^8 à 10^{10} / g
  Shigella flexneri → souris conventionnelles
  transit

- **Résistance à la colonisation**

  DL50 per os *Salmonella* Enteritidis souris conventionnelle = 10^6 cellules
  DL50 per os *Salmonella* Enteritidis souris axénique = 10 cellules

accidents iatrogènes lors de traitements antibiotiques

Réponse immunitaire anti-bactérienne

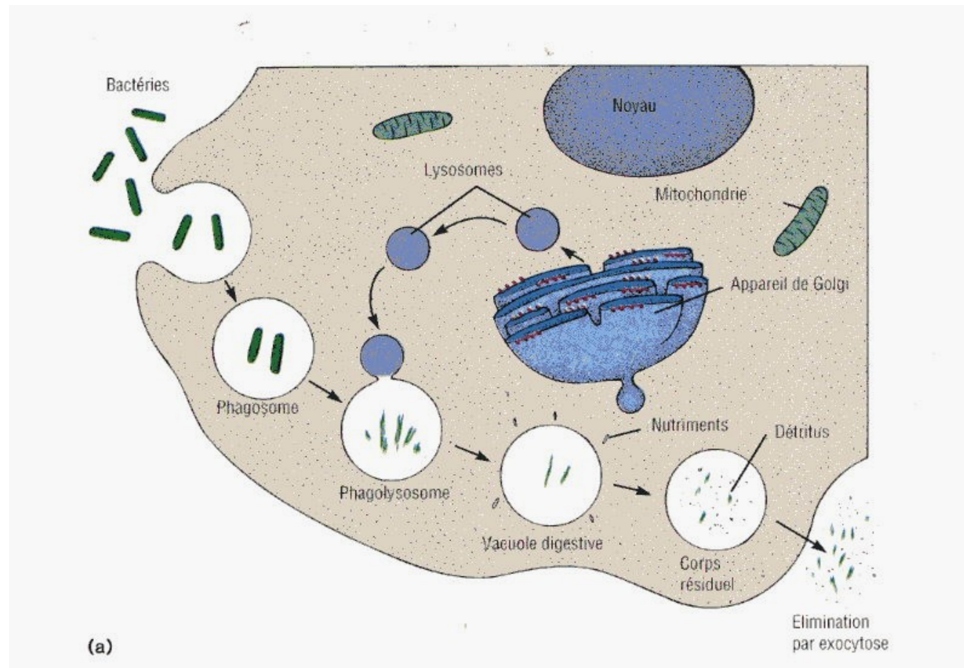
Réponse non spécifique = immunité naturelle

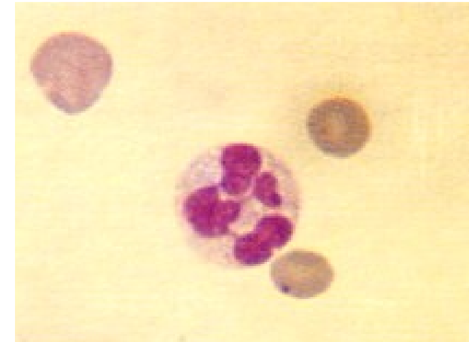
- Mécanique
  - Flux liquidiens (larmes, urine, …)
  - "Ascenseur" muco-ciliaire
  - Cellules kératinisées cutanées et desquamation
- Chimique
  - pH (estomac, vagin, …)
  - Lysozyme
  - Peptides basiques = défensines (β-lysine plaquettes, …)
  - Carence en Fe^{+++}
  - Complément : activation par la voie alterne (LPS)

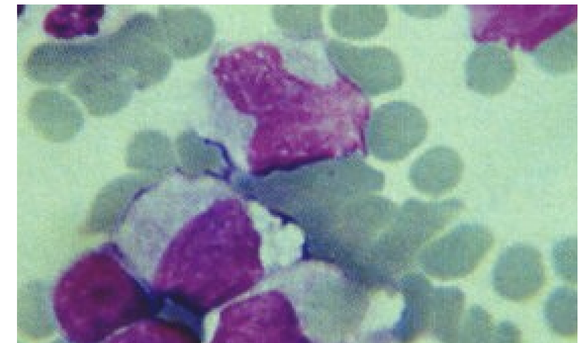
  inflammation C_{3a} C_{5a} C_{3b}

  bactériolyse C_{5b6789}
- Cellulaire
  - Phagocytose (PNN et macrophages)
- Biologique
  - Flores commensales

La phagocytose







Prescott *et al*., Microbiologie
DeBoeck Université, 1995

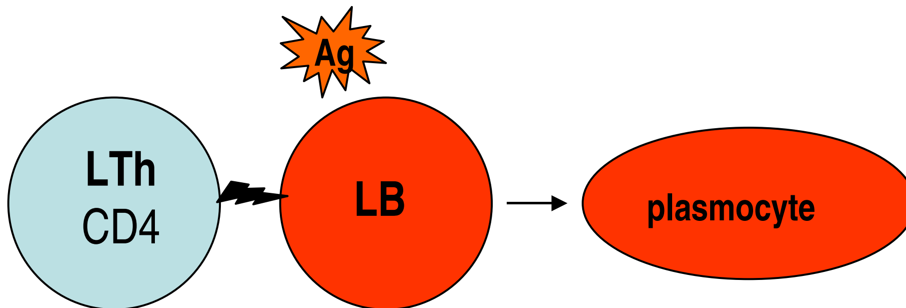
Clichés JF Guelfi

Réponse spécifique = immunité acquise

Réponse à médiation humorale : anticorps

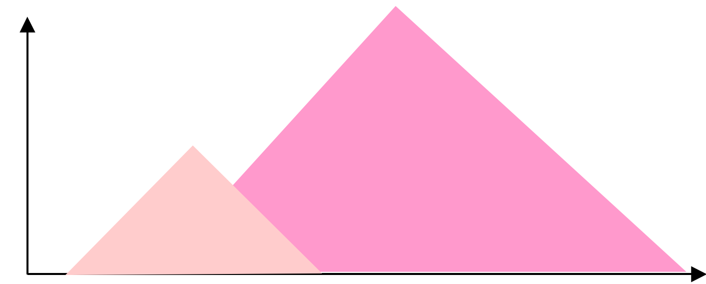
bactéries extracellulaires

Ag T-dépendants

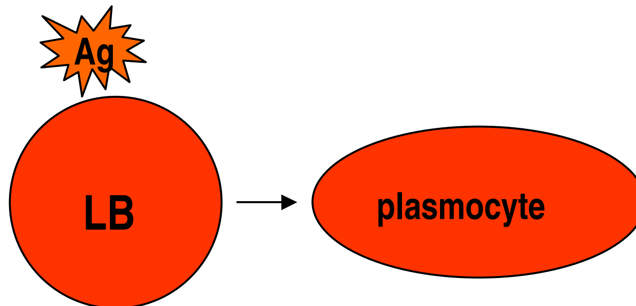


IgG

Ac neutralisants
Ac opsonisants
Ac activant le C



Ag T-indépendants



IgM

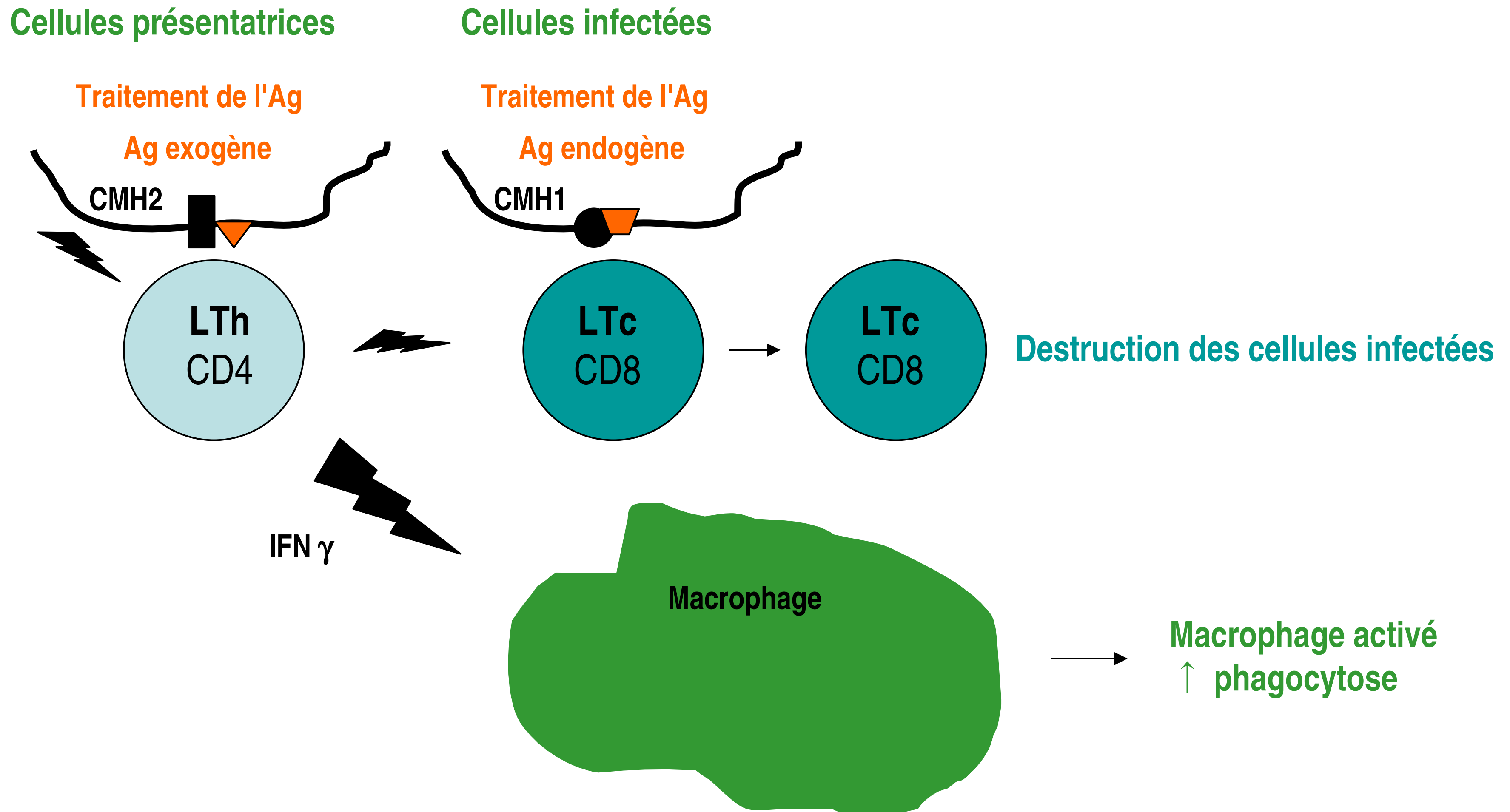
Ac activant le C



Réponse spécifique = immunité acquise

Réponse à médiation cellulaire

bactéries intracellulaires

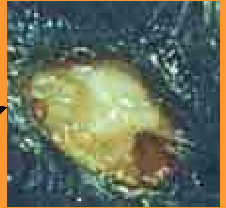


L'HSR : le phénomène de Koch

Bacilles tuberculeux SC



10 – 14 J
Réaction locale "chancre d'inoculation"
puis Réaction focale adénite satellite
Réaction générale rate, foie, poumons
Mort (6 sem – 3 mois)

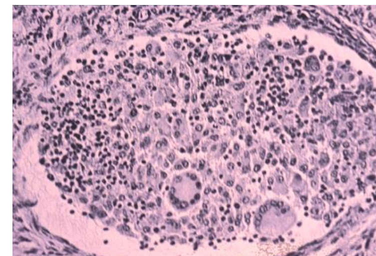


4 à 6 semaines

Bacilles tuberculeux SC



Réaction locale en 24 à 48 H → guérison
+
Réactivation du chancre de primo-inoculation
Réactivation de l'adénite
Réaction générale



Granulome immunologique



Eléments d'épidémiologie des infections bactériennes

Sources d'infection

- Origine exogène

  individu contagieux (malade, porteur asymptomatique)

  zoonose : maladie touchant l'animal transmissible à l'homme

  bactéries présentes dans l'environnement

  eaux, aliments, sols

  infection nosocomiale : contractée à l'hôpital

- Origine endogène   bactéries commensales

Infections nosocomiales

- Milieu hospitalier microorganismes +++
- Chaîne de transmission
- Individus affaiblis

- Survie dans le milieu extérieur +++
- R aux antibiotiques
- Pathogènes opportunistes

staphylocoques, entérocoques, *Klebsiella pneumoniae, Enterobacter* sp., *Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter*, …

HYGIENE

Modes de transmission



- Directe — hôte infecté → hôte sain
- Indirecte
  - véhicule — hôte infecté → hôte sain
    - eau
    - aliment
    - air
  - vecteur
    - ■ vecteur passif
      - objets inanimés
      - arthropodes
    - ■ vecteur actif
      - arthropodes

Déroulement d'une infection bactérienne

Modes de contamination

- Peau
- Muqueuses digestive, respiratoire, urogénitale, conjonctivale
- Voie parentérale

Puis multiplication et essaimage (infection) et lésions tissulaires (maladie)

Infections locales

Infections focales

Infections systémiques = généralisées

Bactériémie : présence de bactéries dans le sang

Septicémie : multiplication dans le sang

Facteurs de virulence des bactéries

- Adhésion
- Invasion
- Captation du fer
- Echappement à la réponse immunitaire

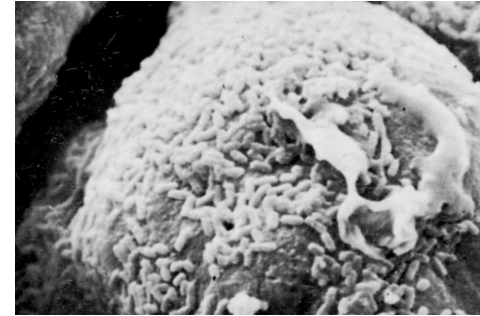
Adhésion spécificité

- ## Fimbriae

ETEC *Escherichia coli* entérotoxiques

F5, F17, F41, … pour les souches bovines

F4, F5, F6, … pour les souches porcines

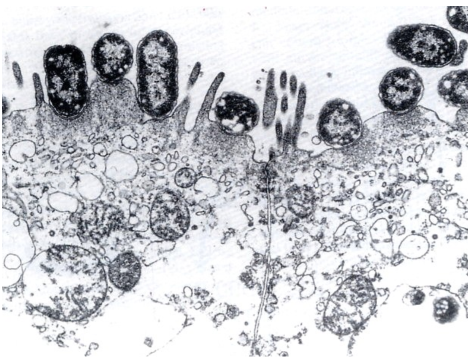


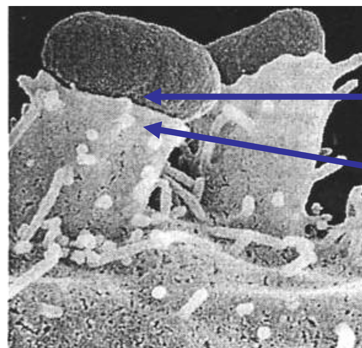
Document Reading

- ## Adhésines afimbriales

ETEC : CS31A, …

intimine des EPEC (*E. coli* entéropathogènes)

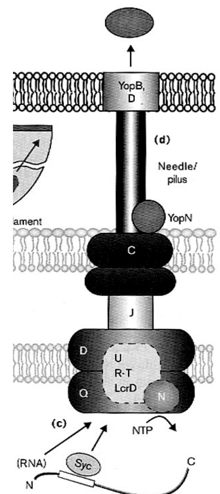




intimine

récepteur Tir

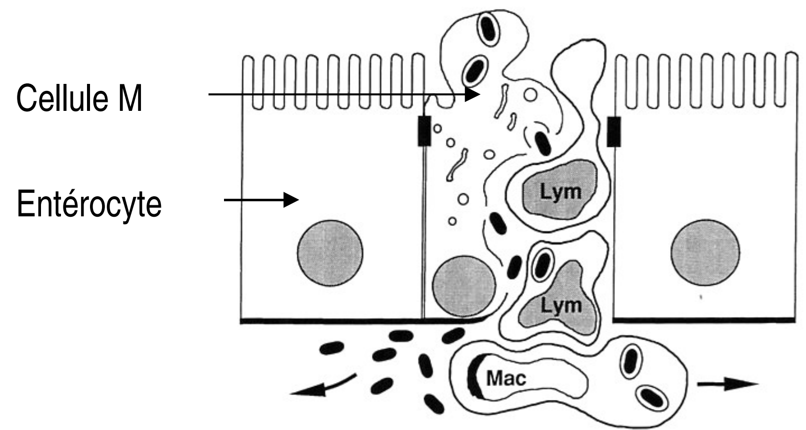
appareil de sécrétion de type III

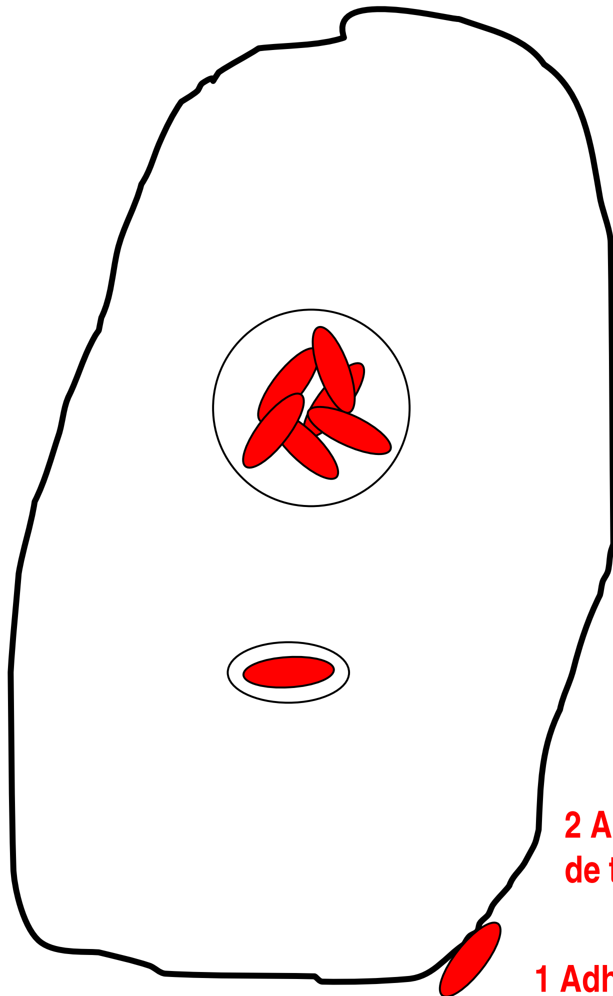


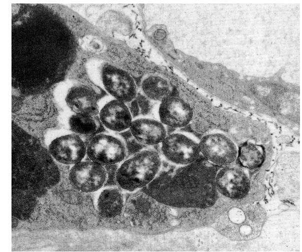
Staphylococcus aureus : protéines de surface → fibronectine

Invasion cellulaire (1)

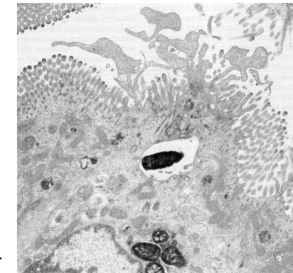
Les salmonelles

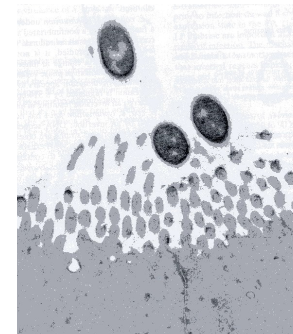






macrophage





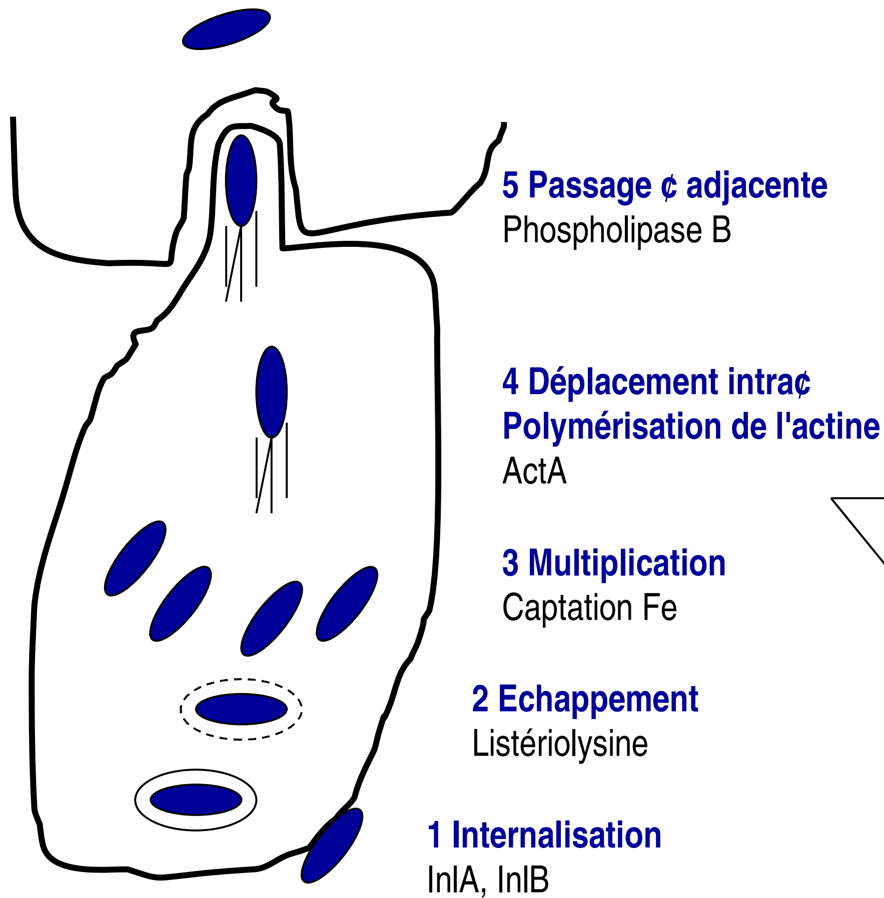
Darwin et Miller, Clin Microbiol Rev 1999 **12** : 405

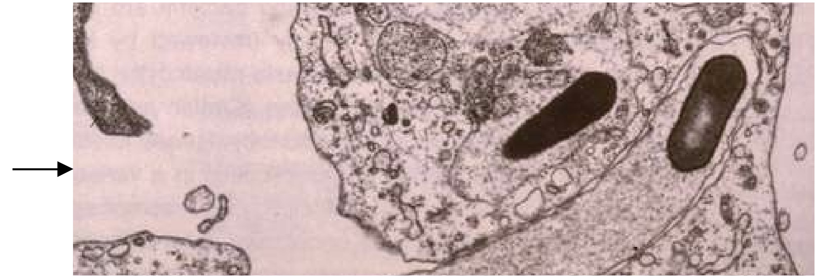
Ilôt de pathogénicité

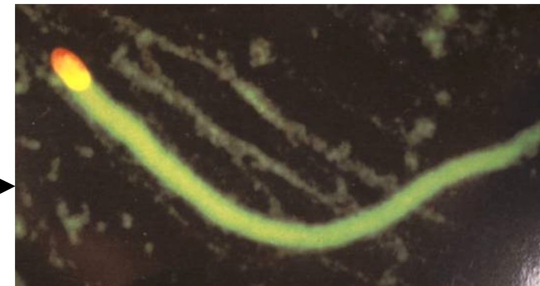
- Ensemble de gènes
- Portés par le chromosome
- De G-C % différent du chromosome
- Présent chez espèces (souches) pathogènes (virulentes)
- Des gènes de mobilité permettant un transfert horizontal

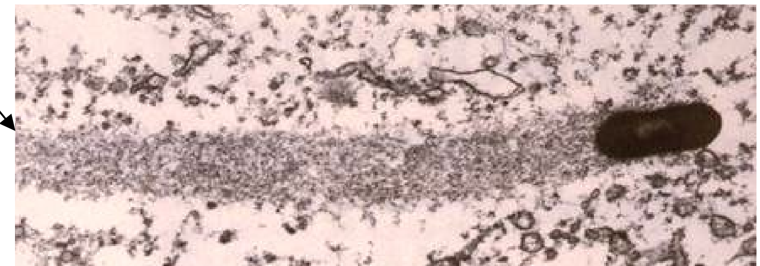
Invasion cellulaire (2)

Listeria monocytogenes









Captation du Fe (1)

- **Acquisition directe à partir de la transferrine ou de la lactoferrine**

  Actinobacillus pleuropneumoniae

- Utilisation du Fe de l'hémoglobine et/ou de l'hémine

  des *Escherichia coli*

- Réduction de Fe^{+++} et internalisation de Fe^{++}

  Listeria monocytogenes

- **Sidérophores bactériens**

  Molécules sécrétées par les bactéries, de faible poids moléculaire, de haute affinité pour Fe^{+++} ; elles fournissent le fer aux ¢ bactériennes par internalisation après fixation sur un récepteur cellulaire spécifique et transport vers le cytoplasme

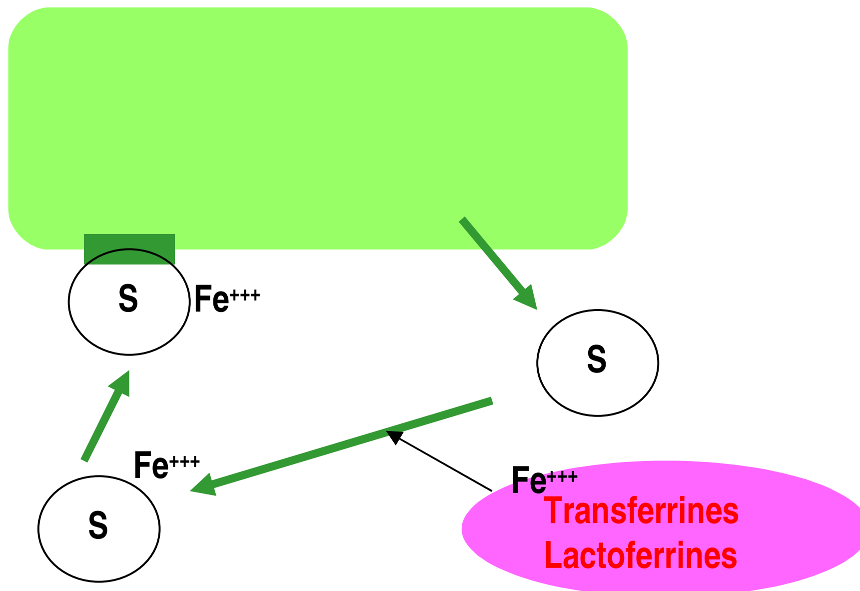
Captation du Fe : les sidérophores

- Phénolates = catécholates

entérobactine (*Enterobacteriaceae*), anguibactine (*Vibrio anguillarum*), …

- Hydroxamates

aérobactine (des souches d'*Enterobacteriaceae*), pyoverdine (*Pseudomonas aeruginosa*), mycobactine (*Mycobacterium* sp.), …



Infection expérimentale de souris par des souches isogéniques d'*Escherichia coli*

Souche	Plasmide	† 36 H
AN1937	0	0 souris/5
LG1315	*colV+ iuc+ iut+*	5 souris/5
LG1418	*colV+ iuc+ iut-*	0 souris/5
LG1419	*colV+ iuc- iut+*	0 souris/5
LG1437	*colV- iuc+ iut+*	5 souris/5

ColV : Colicine V, Iuc : aérobactine Iut : récepteur aérobactine

Nassif et Sansonetti

Echappement à la réponse immunitaire
Echappement à la phagocytose

- **Destruction des cellules phagocytaires**

  leucotoxine de *Mannheimia haemolytica*
  leucocidines de *Staphylococcus* sp.
  apoptose : *Salmonella*

- **Inhibition de la phase d'attachement**

  capsule de *Bacillus anthracis*, *Pasteurella multocida*

- **Survie et multiplication dans les macrophages**

  Echappement de la vacuole de phagocytose
  Listeria monocytogenes
  Absence de fusion phago-lysosomiale
  Brucella Abortus, *Mycobacterium tuberculosis*
  Multiplication dans phagolysosomes
  Coxiella burnetii
  Résistance aux mécanismes bactéricides dépendant de l'oxygène *Staphylococcus aureus*

Echappement à la réponse immunitaire
Résistance au complément

- **Destruction de composants du complément**

  protéases de *Pseudomonas aeruginosa*

- **Surfaces inhibitrices de l'activation par la voie alterne**

  Streptococcus agalactiae

- **Absence d'insertion du complexe d'attaque membranaire** (résistance à l'activité bactéricide du sérum)

  salmonelles avec LPS complet (phase Smooth)

Echappement à la réponse immunitaire

Résistance aux mécanismes dépendant des Ac

- **Masquage d'antigènes de surface par des protéines d'hôtes**

  Protéine M de *Streptococcus pyogenes* fixant le fibrinogène

  Protéines de surface de *Taylorella equigenitalis* fixant le Fc des IgG équines

- **Variation antigénique**

  Campylobacter fetus pathovar *venerealis*

  Borrelia sp.

  Bordetella sp.

- **Destruction des anticorps**

  IgA protéases de *Pseudomonas aeruginosa*

Résistance aux mécanismes dépendant des LT

Anergie tuberculeuse

Les lésions tissulaires

- Action directe des bactéries
  - Enzymes

    Collagénase et hyaluronidase : *Clostridium perfringens*

    Coagulase et fibrinolysine : *Staphylococcus aureus*
  - Toxines
- Action indirecte des bactéries : Inflammation

Les toxines bactériennes (1)
Nature chimique et origine

- Toxines protéiques

  (peptides)

Clostridium tetani T tétanique

Clostridium botulinum T botuliques

Clostridium perfringens T α β γ δ ε κ η

Bacillus anthracis T létale, T oedématogène

Listeria monocytogenes Listériolysine

Staphylococcus aureus Hémolysines, Leucocidines, Entérotoxines, T du syndrome de choc toxique

Pseudomonas aeruginosa Exotoxine A

ETEC T thermostable et thermolabile

…

- LPS (lipide A)

= Toxines glucido-lipido-protéiques

Bactéries à Gram -

Les toxines bactériennes (2)

Synthèse

• Exotoxine Exo-endotoxine Endotoxine	• Endotoxine

Stabilité

• Dénaturables Chaleur sauf entérotoxines staphylococciques pH acides sauf entérotoxines staphylococciques, T botuliques Oxydants	• Très stables Chaleur pH Oxydants …

Les toxines bactériennes (3)
Pouvoir toxique

- Elevé

DMM souris en µg	
T botuliques	0,000025
T tétanique	0,00005
T α *C. perfringens*	0,03
Streptolysine O	0,2
Dioxine	*0,2*
Entérotoxine *C. perfringens*	5
Venins de serpents	*5 à 25*
Curares	*25*
Cyanure de sodium	*200*

- Spécifique

- Peu intense

DL 50 en mg/kg	
rat, souris	2,5
homme	2 - 4

- Non spécifique

LPS

• Fixation macrophages ¢ endothéliales	• **TNFα** **IL-1** IL-6 IL-8	• **Fièvre** • Collapsus vasculaire Hypotension Hypovolémie • Anoxie cellulaire Acidose métabolique
• Activation du C	• Activation coagulation	• CIVD Troubles hémostase

Toxines protéiques
Neurotoxines : T tétanique et botuliques

T botuliques

Extrémité des motoneurones
Fixation récepteur cellulaire (GM1) **chaîne H**



Endocytose toxine



Entrée chaîne L dans cytoplasme
Métalloprotéase Zn-dépendante

Toxines A, E	SNAP25
Toxines B,D, F, G	VAMP-1, -2
Toxine C	VAMP-1, -2, synthaxine 1



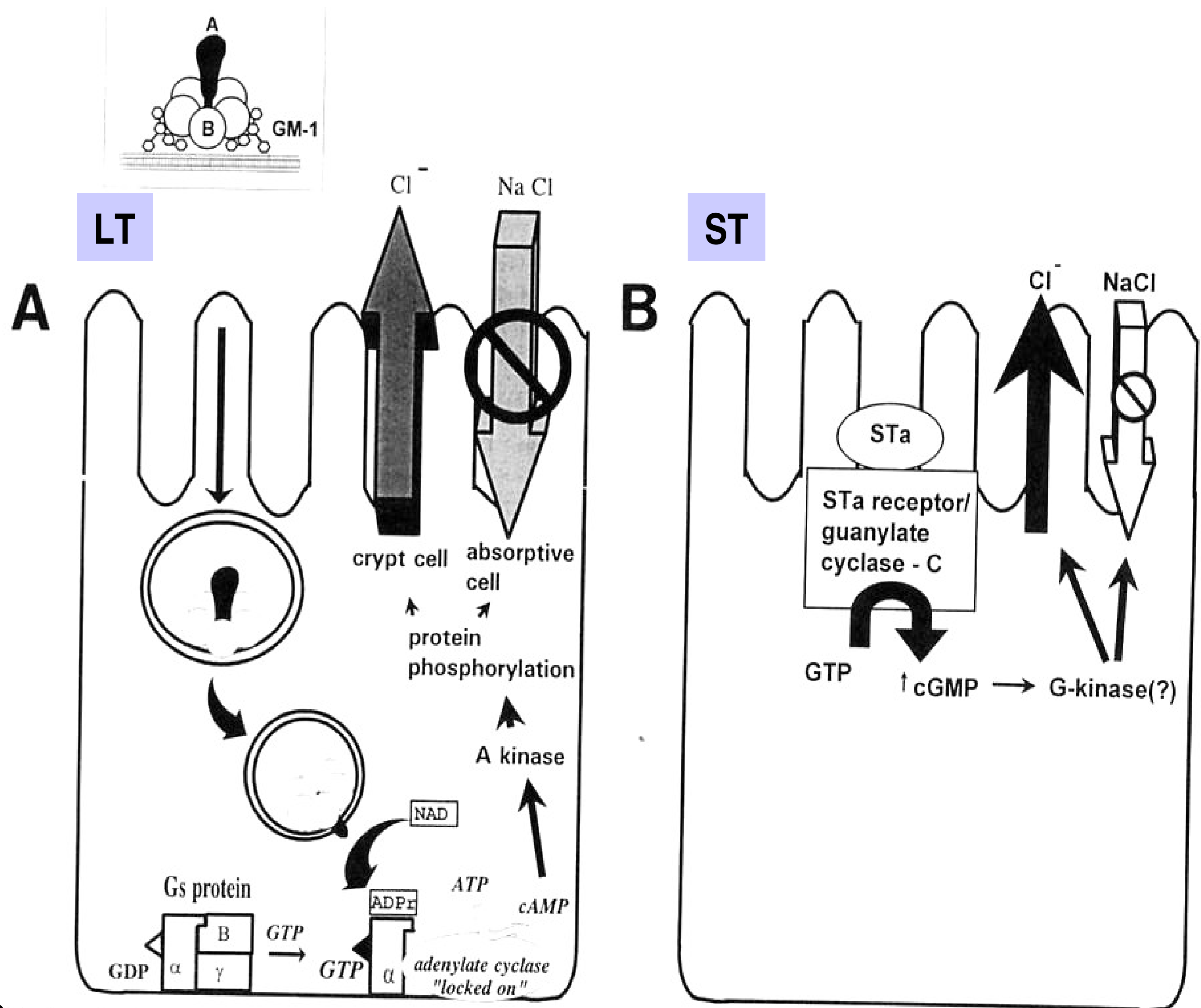
Vésicules synaptiques
Inhibition libération acétylcholine
Plaque neuromotrice



Paralysies flasques

Toxines protéiques : T cytotoniques

Entérotoxines des ETEC



Nataro et Kaper
Clin Microbiol Rev, 1998 **11** : 142

Toxines protéiques : T cytolytiques

- Destruction d'un composant membranaire

  hémolysine β *Staphylococcus aureus* (shingomyélinase)

  toxine α *Clostridium perfringens* (phospholipase)

- Association à un composant membranaire désorganisation de la membrane plasmique

  cytolysines thiol-dépendantes : streptolysine O, listériolysine, …

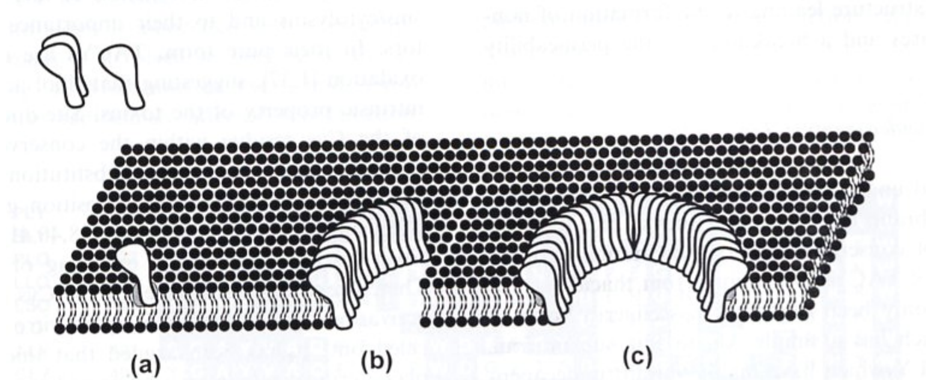
  leucotoxine *Mannheimia haemolytica*

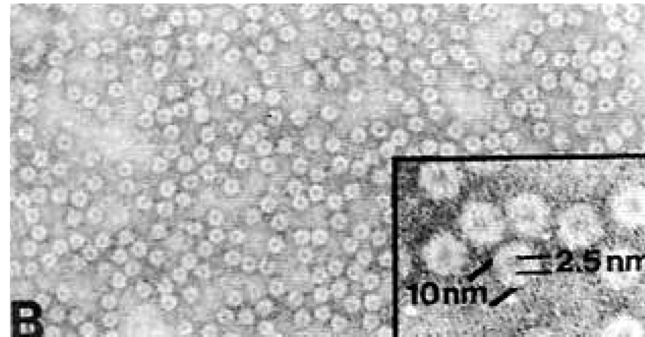
  entérotoxine *Clostridium perfringens* A

- Inhibition des synthèses protéiques et mort cellulaire

  verotoxines des EHEC : dépurination ARNr 28S

Cytolysines thiol-dépendantes





Billington *et al.*, FEMS Microbiol Lett 2000 **182** : 197-205

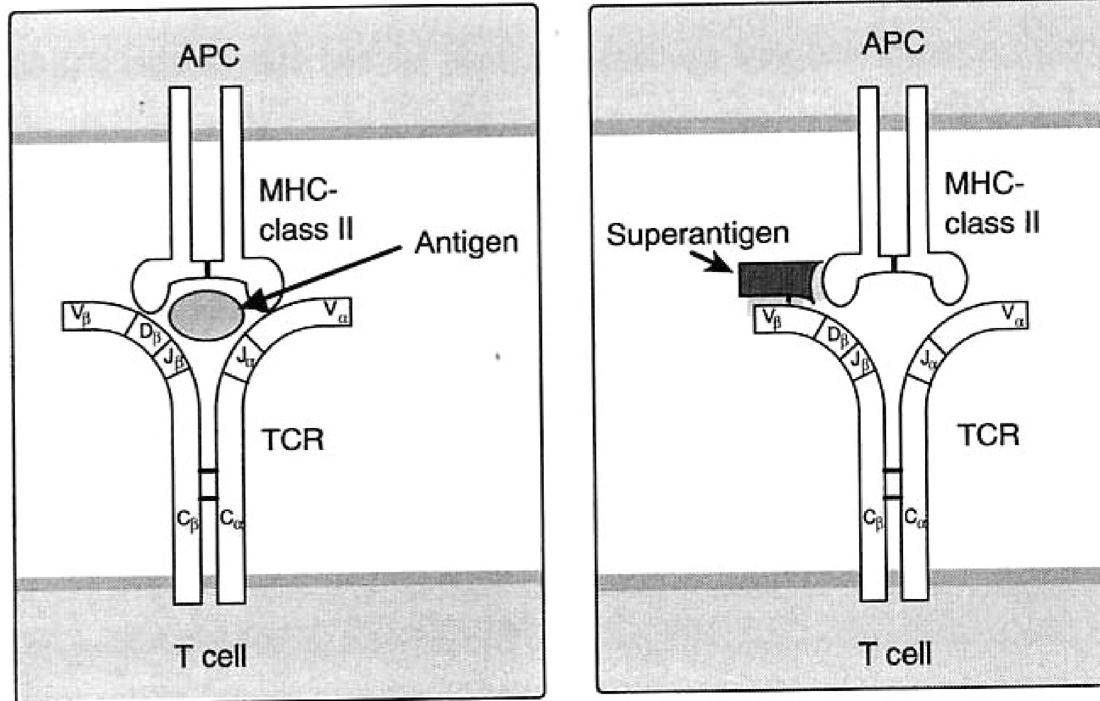
Bhakdi *et al.*, J Appl Microbiol 1998 **84** : 15S-25S

Toxines protéiques : superantigènes

- Choc toxique

  TSST *Staphylococcus aureus*

  toxine pyrogène *Streptococcus pyogenes*



Heeg *et al.*, Curr Top Microbiol Immunol 1996 **216** : 83

Les toxines bactériennes (4)
Pouvoir antigénique

- Immunogènes +++
- Induisant synthèse Ac neutralisants

  sérothérapie
- Transformables en anatoxines

  vaccins

- Ag0 (chaînes oligosaccharidiques)
- Immunogène +
- Ac opsonisants

  Ac neutralisants
- 0 séparation toxicité - Ag